Aus der Medizinischen Universitätsklinik zu Göttingen
(Direktor Prof. Dr. H. Straub)

Der Einfluß des Typhusgiftes auf das Blutbild des Kaninchens

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt am 12. Januar 1938
von

Joachim Wolf

1938

Druck der Fr. Bühlerschen Buchdruckerei / Inh. Dr. Otto Weise
Urach (Württbg.)

Zum Druck genehmigt von der
Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Berichterstatter: Dozent Dr. med. habil. H. J. Wolff
Mitberichterstatter: Professor Dr. H. Straub
Dekan: Professor Dr. Krantz.

Tag der mündlichen Prüfung: 23. 2. 1938.

Meiner Mutter gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154001_0459

Seit den grundlegenden Untersuchungen von Naegeli[1] kommt der Blutuntersuchung bei Typhus abdominalis des Menschen eine große Bedeutung zu: Die Feststellung der typischen Typhusleukopenie (die nach ganz kurzdauernder Leukozytenvermehrung nachzuweisen ist), und der Nachweis des Fehlens der eosinophilen Zellen im Blutausstrich sind wichtige und unentbehrliche Hilfsmittel bei der oft schwierigen Frühdiagnose des Typhus geworden. Es ist weiterhin bekannt, daß beim Typhus die Thrombozyten stets vermindert sind. Die häufig beim Typhus bestehende Blutungsneigung wird mit dieser Thrombopenie in ursächlichen Zusammenhang gebracht. Weniger bekannt als die Typhusleukopenie und -thrombopenie ist die Typhusanaemie. Sie ist praktisch selten von klinischer Bedeutung. Ihr Ausmaß ist meist nur gering. So beträgt die Abnahme des Hämoglobins in der Regel um 10—30 %, die der Erythrozyten um 1 Million (Stähelin[2]). Infolge der relativ stärkeren Abnahme der Hämoglobins ist der Färbeindex meist erniedrigt. Stärkere Ausmaße pflegt nach den Angaben der Literatur die Anämie erst beim Auftreten von Darmblutungen anzunehmen. Aehnliche Anämien treten bei schweren Infektionskrankheiten häufig auf. Das Besondere der Typhusanämie ist die gleichzeitig einsetzende Leuko- und Thrombopenie. Schottmüller[3] erklärt die Typhusleukopenie damit, daß die Typhusbazillen im allgemeinen nicht die Eigenschaft besitzen, am Ort der Ansiedlung Eiterungen zu erzeugen, während er für die Entstehung der Anämie toxische Einflüsse auf das Knochenmark annimmt. Nach Naegeli[1] ist die Ursache für die gesamten Veränderungen im Blutbild beim Typhus in einer toxischen Schädigung des Knochenmarks zu suchen. Neben der charakteristischen Leukopenie, deren diagnostische Bedeutung durch die grundlegenden Untersuchungen von Naegeli scharf herausgestellt wurde, hat die Typhusanämie bisher mehr die Rolle eines unwesentlichen und bedeutungslosen Allgemeinsymptoms gespielt. Faßt man aber Leukopenie, Anämie und Thrombopenie im Sinne Naegelis als Ausdruck einer Knochenmarkbeeinflussung durch das Typhusgift auf, so ergeben sich interessante Einblicke in die Regulationsvorgänge des peripheren Blutbildes.

Pathologisch-anatomisch findet man beim Typhus des Menschen im Knochenmark häufig Nekrosen, aber keine leukozytäre Reaktion. In vielen Fällen sind nur wenig Myelozyten vorhanden, dafür vorwiegend Myeloblasten (W. Fischer[4]), ein Befund, der nach Naegeli für Hemmung der Cytogenese spricht. Bei der Sternalpunktion am Lebenden stellte Henning[5] im

Knochenmark beim Typhus ein besonders zellreiches Mark fest; es kommt sogar zur Bildung eines ausgesprochenes Promyelozyten-Markes. Ueber das Verhalten der roten Blutzellen im Knochenmark haben wir entsprechend der praktisch geringen Bedeutung der menschlichen Typhusanämie, keine Angaben gefunden.

Methodik:

Wir wählten zu unseren Versuchen Kaninchen, deren Empfindlichkeit gegen Blutgifte aller Art bekannt ist. Das zur Untersuchung benötigte Blut wurde durch Stich in die ungestaute Ohrvene entnommen. Geringes Abreiben mit Aether genügt, um eine ausreichende Gefässfüllung zu erzielen. Die Bestimmung des Blutbildes erfolgte mit den beim Menschen üblichen Methoden. Die Thrombozyten wurden nach F o n i o bestimmt. Zur Reticulozytenzählung vermischten wir auf dem Objektträger vorsichtig einen Tropfen Blut mit 1 %iger Brillantkresylblaulösung (in 0,8 % NaCl Lösung), strichen das Gemisch rasch aus, brachten die Objektträger für 20 Minuten in eine feuchte Kammer und färbten nach vollkommener Trocknung mit May-Grünwaldlösung nach. Die Auszählung erfolgt mit Oelimmersion und Zählokular. Nas normale Blutbild des Stallkaninchens weist gegenüber dem menschlichen Blutbild geringe Verschiedenheit auf (s. b. K l i e n e b e r g e r [6]): die Haemoglobinwerte betragen im Durchschnitt 65—90 %, die Erythrozytenzahlen liegen bei 4,8 bis 5,5 Millionen, die Leukozyten bei 6—9000 in cmm Blut. Im Ausstrichpräparat fällt schon normalerweise eine Anisocytose der roten Blutkörperchen auf. Bei den weißen Blutzellen betragen die Lymphozyten meist um 50 %. Bei den übrigen Zellen überwiegen die Pseudo-Eosinophilen. Die absoluten Blutplättchenzahlen schwanken zwischen 125 000 und 200 000 nach F o n i o.

Die Typhusbouillonkulturen ließen wir durch Autolyse steril werden. Die Sterilität wurde selbstverständlich sorgfältig überwacht. Bei der Verabreichung des Typhusgiftes mußten anaphylaktische Erscheinungen vermieden werden mit ihrer immerhin möglichen Auswirkung auf das periphere Blutbild. Nach längeren Versuchen wählten wir als Enteiweißungs-Verfahren die Ausfällung durch kolloidales Eisen. Das Eisenkolloid wird in Form des Liquor ferri oxydati dialysati der Typhusbouillonkultur unter Umrühren langsam zugesetzt, im Verhältnis von rund 1 ccm Eisenlösung auf 2 ccm Bouilon. Der nicht immer ganz konstante Eiweißgehalt der Kulturen macht unter Umständen kleine Variationen erforderlich. Gelegentlich ist der Zusatz von kleinen NaCl-Mengen zur Erzielung vollkommener Ausfällung erforderlich. Nach längerem Abstehen wird der Niederschlag

durch große Faltenfilter abfiltriert. Mit Sulfosalicylsäure und mit Spieglers Reagens wird das Filtrat auf weitgehende Eiweißfreiheit geprüft. Dann wird das Filtrat im Vakuum bei 50° C stark eingeengt, auf $^1/_{20}$ der ursprünglichen Bouillonkultur. Von diesem eingeengten Filtrat haben wir dann täglich Mengen von 1,5—2 ccm Pro Kilogramm Körpergewicht injiziert. Da die Injektionen schmerzhaft sind, empfiehlt sich vorhergehende Anästhesierung durch Novokain. Intravenöse Injektion kommt nicht in Frage, da die sehr empfindlichen Kaninchen dabei schwere, oft tödliche Kreislaufkollapse erleiden. Trotz sorgfältigster Einhaltung aseptischer Bedingungen lassen sich meist auf die Dauer Abszeßbildungen nicht vermeiden. Oft entstehen Abszesse spontan an Stellen, die gar nicht zur Injektion benutzt wurden. Das Typhusgift schafft also Bedingungen, die zum Auftreten von Abszessen auch nach harmlosen kleinsten Verletzungen führen. Wegen dieser Neigung zu Abzeßbildung können über das Verhalten der Leukozyten bei der Typhusanämie nur mit großer Vorsicht Aussagen gemacht werden.

Versuchsergebnisse:

Wir untersuchten zunächst den Einfluß der Leerbouillon auf das periphere Blutbild. Die Leerbouillon wurde völlig entsprechend der Typhusbouillon enteiweißt, filtriert und eingeengt. Wir sahen auch bei lange fortgesetzten Injektionen keinerlei Einfluß auf das Blutbild. Das Gleiche gilt für die Behandlung mit kleinen Dosen von Liquor ferri oxydati dialysati. Dagegen führt die Behandlung mit dem Extrakt aus den Typhusbouillonkulturen zu tiefgreifenden Veränderungen im peripheren Blutbild: Haemoglobin, Erythrozyten und in unkomplizierten Fällen auch die Leukozyten sinken ab, meist zuerst nur langsam, dann immer schneller. Die Zahl der Thrombozyten ist meist relativ zur Erythrozytenzahl nur wenig verändert. In absoluten Werten verhalten sie sich also völlig den Erythrozyten entsprechend. Durchschnittlich nach 1—2 Wochen pflegt bei der von uns gewählten Dosierung ein Zustand schwerer Anämie, Thrombopenie (und Leukopenie) erreicht zu sein (Abb. 1). Im Ausmaß der erzielten Anämie ließen sich nicht unbeträchtliche Unterschiede feststellen, deren Ursache in der verschiedenen individuellen Empfindlichkeit der Tiere zu suchen ist.

Der Färbeindex sinkt meistens etwas ab. In einigen Fällen konnten wir auch einen Anstieg beobachten. Im Blutausstrich fällt eine starke Poikilocytose, Makrocytose und Polychromasie auf. Auch das Auftreten von Normoblasten konnten wir gelegentlich beobachten. Die Reticulocyten zeigen unregelmäßige Schwan-

kungen in ihrem prozentuellen Verhalten. Im allgemeinen besteht die Tendenz zu einer leichten Steigerung, bei der aber Höchstwerte von 50—60 ‰ nicht überschritten wurden. Im Differentialbild der weißen Blutzellen nehmen bei Fällen mit ausgesprochener Leukopenie die Lymphozyten prozentuell zu.

Nach Absetzen der Injektionen sahen wir regelmäßig innerhalb der nächsten 24—48 Stunden zunächst ein plötzliches rasches Ansteigen der Thrombocyten. Dabei ist es meist völlig unmöglich, genaue Zahlenwerte anzugeben. Die Thrombocyten liegen in dichten Haufen und Zöpfen und sind z. T. in Zerfall begriffen. Die mitgeteilten Zahlenwerte sind sicher zu klein, da sie nur die einwandfrei als Einzelzellen festgestellten Thrombozyten erfassen. Wir beobachten bei dieser Thrombozytenkrise 60—80—100 ‰ (auf die Erythrozyten bezogen s. Abb. 1). Der Gipfel der Krise wird nur ganz kurze Zeit eingehalten, dann sinken die Thrombozyten wieder ab, zuerst rasch, dann langsamer mit unregelmäßigen Schwankungen. Dabei verschwinden die Zerfallsformen sehr rasch. Später bleibt die Thrombozytenzahl mit unbedeutenden Schwankungen unverändert (bezogen auf die Zahl der Erythrozyten). Dementsprechend steigt der Absolutwert der Thrombozyten parallel zur Erythrozytenzahl mehr oder weniger rasch weiter an (Abb. 1).

Nach der Thrombozytenkrise, gelegentlich schon auf ihrem Höhepunkt, setzt ein rascher und deutlicher Anstieg der Reticulozyten ein. Diese Reticulozytenkrise erreicht Werte von 100 bis 200 ‰. Ihr Ausmaß ist in erster Linie abhängig vom Grad der Anämie: je stärker die Anämie, umso deutlicher die Krise. Daneben scheint das Alter der Versuchstiere eine Rolle zu spielen neben individuellen Faktoren, die nicht ohne weiteres zu übersehen sind. Auch bei der Reticulozytenkrise wird der Gipfel der prozentuellen Vermehrung nur sehr kurze Zeit eingehalten; dann nimmt die Zahl der Reticulozyten wieder ab, zuerst rasch, dann mit unregelmäßigen Schwankungen immer langsamer (Abb. 1). Nach der Reticulozytenkrise tritt dann die meist rasche, oft sogar stürmische Erholung des roten Blutbildes in Erscheinung.

Daß wegen der häufigen, oft auch latenten Abszeßbildung über das Verhalten der Leukozyten keine eindeutigen Angaben gemacht werden können, wurde schon mehrfach betont.

Im Ausstrichpräparat verschwinden sehr rasch die Polychromasie und die Makrozytose. Auch die Anisozytose geht mit der Besserung des roten Blutbildes auf das übliche Normalmaß zurück.

Anzeichen eines vermehrten Blutzerfalls waren bei unseren Versuchstieren bei kurzdauernden Versuchen nicht mit Sicherheit zu erheben: wir fanden nie eine Steigerung der Bilirubinwerte

im Serum. Im Urin war die Urobilinogenprobe auch bei schon stark ausgebildeten Anämien allermeist nur in der Wärme positiv, nur bei den relativ wenigen Versuchen, bei denen die Tiere längere Zeit am Leben blieben, fanden wir von der 3.—4. Woche ab stärkere Vermehrung des Urobilinogens im Urin, die schon in der Kälte zu positiven Urobilinogenreaktionen im Urin führten.

Von Interesse waren schließlich die Veränderungen des Magensaftes. Leider konnten wir nur bei Sektionen einen Einblick in die Verhältnisse der Magensaftsekretion gewinnen. Es zeigte sich, daß bei länger dauernder Toxinbehandlung fast stets die Kongoreaktion im Magensaft negativ wurde (s. Tab. 1). Lab und Pepsin waren bei den kongonegativen Magensäften häufig, aber nicht immer verschwunden; dabei fiel auf, daß zuerst das Lab, dann erst das Pepsin nicht mehr nachweisbar war. In einem Fall war schon nach 8-tägiger Toxinbehandlung die Kongoprobe negativ geworden. Sonst zeigten die kürzer dauernden Versuche meistens deutliche Kongoreaktion. Ein Titrieren war leider in keinem Fall möglich, da die Saftmengen stets nur sehr gering waren.

Das Allgemeinbefinden unserer Versuchstiere leidet unter der Toxinbehandlung sehr stark: die Tiere magern ab, das Fell wird glanzlos und struppig, die Haare gehen aus. Nach Einstellen der Injektion dauert es meist geraume Zeit, bis sie sich wieder erholen, im Gegensatz zu der meist sehr viel schnelleren Wiederherstellung des Blutbildes. Die Abszesse heilen nur sehr langsam und allmählich wieder aus.

Besprechung der Versuchsergebnisse.

Durch tägliche subkutane Injektion eines praktisch eiweißfreien, hoch konzentrierten Extraktes von Typhusbouillonkultur gelingt es, bei Kaninchen eine schwere Anämie mit Thrombopenie (und Leukopenie) hervorzurufen. Das gleichzeitige Betroffensein aller drei myeloischen Blutbestandteile läßt den Angriffspunkt der Giftwirkung unbedingt ins Knochenmark selbst verlegen. Im gleichen Sinn spricht das anfängliche Fehlen von Anzeichen einer stärkeren Hämolyse. Sobald die Gifteinwirkung aufhört, setzt krisenhaft die Regeneration der verminderten Blutelemente ein: im peripheren Blutbild tritt zuerst die kurzdauernde Thrombozyten-- dann die Reticulozytenkrise auf; (über die Leukozyten lassen sich wegen der Abszeßbildungen keine sicheren Aussagen machen). Das Verhalten der Thrombozyten läßt sehr stark an ursächliche Zusammenhänge mit der beim Typhus vor allem in der Rekonvaleszenz so häufig auftretenden Venenthrombose denken. Unsere Versuche zeigen, daß die Krise unmittelbar nach Aufhören der Gifteinwirkung einsetzt. Da sie

nur kurze Zeit anhält, ist es nur bei täglichen Blutuntersuchungen möglich, sie auf ihrem Höhepunkt zu erfassen. Beim Manifestwerden der Thrombose ist sicher die Krise häufig schon wieder abgeklungen. Es kommt vor allen Dingen darauf an, beim menschlichen Typhus den Augenblick des Aufhörens der Gifteinwirkung sicher zu erfassen. Hartmann[7] und Weiß[8] berichten eingehend über Thrombozytenvermehrung bei typhuskranken Patienten zur Zeit der Rekonvaleszenz bzw. schon während des Fieberabfalls. Bei der Agglutinationsneigung der Thrombozyten, die bei der Zählmethode nach Fonio sehr stark in Erscheinung tritt, erscheint es sehr wahrscheinlich, daß diese Thrombozytenkrise neben den Momenten der Stauung und der Gefäßwandschädigung eine große Rolle bei der Entstehung der Typhusthrombose mitspielt. Weiterhin ist die Beobachtung dieser Thrombozytenkrise möglicherweise auch insofern eine Bedeutung, als sie einen brauchbaren Maßstab für das Aufhören bzw. für das Nachlassen der Giftwirkung beim Typhus abgibt.

Die Tierversuche zeigen, daß die beim menschlichen Typhus so besonders in die Augen fallenden Leukopenie nur das Teilsymptom einer allgemeinen Knochenmarkseinwirkung des Typhusgiftes ist. Dabei muß die Frage zunächst offen bleiben, ob die Empfindlichkeit der roten Knochenmarkszellen beim Menschen größer ist als die der weißen, ob die Kaninchen in der Reaktion auf das Gift allgemein empfindlicher sind als die Menschen, oder ob die Toxinproduktion beim menschlichen Typhus verhältnismäßig geringer ist als die Menge des von uns im Tierversuch verwandten Typhusgiftes.

Die Versuche zeigen weiterhin, daß es nicht angeht, von einem Knochenmarks„schaden" schlechthin zu sprechen. Die Versuche haben unfreiwillig den Beweis dafür gebracht, daß das „geschädigte" Mark unter bestimmten Bedingungen, nämlich bei Abszeßbildung, sehr wohl in der Lage ist, mit einer stark vermehrten und lang anhaltenden Leukozytenvermehrung zu reagieren. Diese Beobachtung entspricht im übrigen völlig dem Verhalten der Leukozyten beim menschlichen Typhus.

Die Annahme, daß es sich um einen ganz besonderen Einwirkungsmechanismus des Typhusgiftes auf das Knochenmark handelt, wird durch die Beobachtungen gestützt, die H. J. Wolf, Weber und Kröger[9] gemacht haben: bei gleichzeitiger Injektion von Typhusgift und Leberpräparaten (Pernämyl, Heprakton, Compolon u. a.) in ausreichender Dosierung stellt sich zunächst eine schwere Anämie mit Thrombopenie (und Leukopenie) ein, wie bei alleiniger Typhusbehandlung. Dann tritt, meist am 7. bis 12. Tag der Injektionsbehandlung (bei unverminderter Typhus- und Leberinjektion) eine Reticulozytenkrise ein,

mit nachfolgender völliger oder fast völliger Wiederherstellung der Ausgangswerte im peripheren Blutbild. Auch bei der Leberbehandlung kommt es unmittelbar vor der Reticulozytenkrise zur Thrombozytenkrise. Auffallend ist die lange Latenzzeit, wie wir sie von der Leberbehandlung des Menschen bei der perniciösen Anämie gewöhnt sind. Sie ist vielleicht im Durchschnitt um einige Tage länger, wahrscheinlich, weil zuerst die Anämie in Erscheinung getreten sein muß. Es gelang nämlich nicht, durch eine schon 14 Tage vor Beginn der Typhusinjektionen einsetzende Leberbehandlung die Tiere vor dem Eintritt der Anämie zu schützen. Die Leberwirkung setzt erst ein bei ausgeprägter Anämie. Auch diese Beobachtungen lassen sich von funktionellen Gesichtspunkten aus am besten mit der Annahme erklären, daß die Leberpräparate eine durch das Typhusgift verursachte Reifungs- und Ausschwemmungssperre des Knochenmarks aufheben, und zwar trotz unverminderter Einwirkung des Giftes!

Die Typhusanämie zeigt also in ihrem funktionellen Verhalten eine weitgehende Aehnlichkeit mit der perniciösen Anämie des Menschen. Auch bei der perniciösen Anämie des Menschen bewirkt ja die Lebertherapie nicht eine kausale Heilung des Krankheitszustandes, sondern lediglich symptomatisch eine Aufhebung der Giftwirkung, die nur solange dauert, als die Lebertheraphie eingesetzt wird. Die Art der Reaktion auf die Lebertherapie im peripheren Blutbild ist völlig identisch, das Bild der (seltenen) Spontanremission der Perniciosa findet seine Parallele in der Reaktion des Blutbildes bei Aufhören der Toxininjektionen. Auch das Verhalten der Thrombozyten mit der Thrombozytenkrise unmittelbar vor der Reticulozytenkrise ist bei der menschlichen perniciösen Anämie (von Boros[10]) und bei der Typhusanämie identisch.

Die Versuche haben weiterhin gezeigt, daß bei längerer Dauer der Gifteinwirkung der Magen in manchen Fällen die Produktion von Salzsäure, Lab und Pepsin einstellt. Allerdings scheint es dazu einer längeren Gifteinwirkung zu bedürfen. Nur in einem Fall sahen wir schon nacht acht Tagen eine Anacidität des Magensaftes. Bei den übrigen Versuchstieren sahen wir trotz der stark ausgebildeten Anämie zunächst ein normales Verhalten des Magensaftes. Sicherlich hängt der Eintritt der Anämie nicht ursächlich mit der Achylie zusammen. Dagegen hat es den Anschein, daß das Typhusgift bei längerer Einwirkung außer der Anämie auch eine Anacidität bzw. Achylie verursacht. Es ist ja im übrigen durchaus geläufig, daß Darmkrankheiten, besonders bei längerer Dauer, zu einer Anacidität, bzw. zu einer Achylie führen können, z. B. die chronische Ruhr. Ueber ähnliche Veränderungen beim menschlichen Typhus ist nichts bekannt. Dabei

darf nicht vergessen werden, daß der Typhus im allgemeinen eine recht akute Erkrankung ist. Wahrscheinlich reicht die Dauer der Toxineinwirkung nicht aus, um tiefergreifende Veränderung im Chemismus des Magensaftes regelmäßig zu verursachen. Möglicherweise ist das Auftreten der Anacidität, bzw. Achylie und der Veränderungen im Blutbild in Zusammenhang zu bringen mit Störungen im Vitamin B Haushalt. A. Meyer[20] erklärt die Polyneuritis nach Infektionskrankheiten, z. B. nach Typhus. mit einem Vitamin B_1-Mangel und denkt dabei auch an eine Zerstörung des Vitamins durch das Infektionsgift. Als weitere Folge des Vitamin-B_1-Mangels wird Anacidität des Magensaftes und hyper- oder hypochrome Anämie beschrieben. Die Frage, ob wirklich im Fall der Typhus-Anämie mit ihrem Symptomkomplex eine B-Avitaminose vorliegt, bedarf noch der experimentalen Klärung.

Das Aufzeigen von Aehnlichkeiten im Symptomkomplex und in der Refraktionsform soll aber nicht dahin mißverstanden werden, daß wir einen verkappten Typhus für die gewöhnliche Ursache einer perniciösen Anämie halten. In der älteren Literatur hat man allerdings ernstlich den Typhus als mögliche Ursache einer perniciösen Anämie in Betracht gezogen (s. b. Schaumann und Saltzmann[15]). In der neueren Literatur fanden wir einen Bericht von Reiche[16] über zwei Fälle, bei denen eine sehr protahierte typhöse, bzw. paratyphöse Krankheit zu tödlichen perniciosaähnlichen Anämien geführt hat. Schur[17] beobachtete einen Patienten, bei dem nach Behandlung mit Typhusvakzine nicht nur eine Agranulozytose, sondern auch eine schwere Anämie mit Thrombopenie auftrat.

Wir glauben trotzdem nicht, daß die Perniciosa im allgemeinen im direkten Zusammenhang mit dem Typhus steht. Schon die bemerkenswert geringe Störung des Allgemeinbefindens bei der Perniciosa steht in einem scharfen Gegensatz zu den schweren Störungen, die das Typhusgift hervorruft.

In diesem Zusammenhang ist kurz auf die Seyderhelmsche Perniciosatheorie[12] einzugehen. Seyderhelm nahm in Verfolg von Ansichten, die früher schon Hunter[19], in Deutschland Grawitz[11], geäußert hatten, an, daß die perniciöse Anämie durch Darmgifte verursacht wird. Er sah in der Colibesiedlung der oberen Dünndarm- und Duodenalabschnitte und in der dadurch bedingten Resorption eines Coligiftes die Ursache für das Zustandekommen der perniciösen Anämie. Es gelang ihm, durch Injektion von Coli- und Typhustoxinen bei Kaninchen schwere Anämien hervorzurufen, die er als perniciosaähnlich beschrieb. Gegen die Seyderhelm'sche Theorie sind viele Einwände erhoben worden: das Fehlen toxischer Lebereinwirkungen

bei der Perniciosa und das Fehlen pathologischer Veränderungen an den Kernen und am Protoplasma der Neutrophilen (Naegeli[1]), die Erklärung der Coli-Besiedelung der oberen Dünndarmabschnitte als Sekundärerscheinung infolge der Achylie (van der Reis[13]) und schließlich die Feststellung, daß das Bild der durch Coligift hervorgerufenen Anämie durchaus keine überzeugende Aehnlichkeit mit dem Bild der perniciösen Anämie besitzt (s. b. Naegeli[1]).

Auch in funktioneller Beziehung reagiert die Coli-Anämie nicht wie die perniciöse Anämie und wie die Typhus-Anämie auf Leberbehandlung (Sehr[21]). Es erscheint also in der Tat wenig wahrscheinlich, daß das Coligift für die Entstehung der perniciösen Anämie des Menschen verantwortlich gemacht werden kann. Ob und inwieweit die Analogie im Verhalten auf die Leberbehandlung bei der Typhus-Anämie und bei der perniciösen Anämie auch in der Forschung nach der Aetiologie der perniciösen Anämie des Menschen Fortschritte bringen wird, muß anderweitigen Untersuchungen überlassen bleiben.

Zusammenfassung.

Es gelingt, durch Injektion von Typhustoxinen beim Kaninchen schwere Anämien mit Leukopenie und Thrombopenie hervorzurufen.

Nach Absetzen der Giftinjektionen kommt es im Verlauf von 24—48 Stunden zu einer sehr rasch einsetzenden und sehr rasch wieder abklingenden relativen und absoluten Thrombozytenvermehrung mit ausgesprochener Zopf- und Haufenbildung der Thrombozyten (Thrombozytenkrise).

Unmittelbar nach der Thrombozytenkrise folgt eine Reticulozytenkrise mit raschem Anstieg und langsamerem Abfall der prozentualen Reticulozytenzahl. Danach setzt die Remission des Blutbildes ein.

Bei länger dauernder Giftbehandlung verschwinden im Magensaft vielfach die freie Salzsäure, das Lab und das Pepsin.

Die Typhus-Anämie reagiert auf Leberbehandlung mit Thrombozyten-Reticulozytenkrise und mit nachfolgender Remission im Blutbild trotz ununterbrochener Toxinzufuhr.

Es wird darauf hingewiesen, daß in der Thrombozytenkrise nach Aufhören der Giftzufuhr möglicherweise die hauptsächliche Ursache für das so häufige Auftreten von Thrombosen in der Typhusrekonvaleszenz zu suchen ist.

Literatur.

[1] Naegeli, O., Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 1931.

[2] Staehelin, R., in Handbuch der Inn. Med., 1. Bd., 3. Aufl., Berlin 1934. S. 817 f.

[3] Schottmüller, in Handbuch der Inn. Med., 1. Bd., 2. Teil, Berlin 1925, S. 1086.

[4] Fischer, W., in Path. Anat., hrsg. von L. Aschoff, 8. Aufl., 2. Bd., Jena 1936, S. 104.

[5] Henning, N., Mediz. Klinik, 1936 I, 542.

[6] Klieneberger, K., Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere. Leipzig 1927, S. 42 f.

[7] Hartmann, Dt. Arch. Klin. Med. 158, 1, 1927.

[8] Weiß, H., Dt. Arch. Klin. Med. 165, 116, 1929.

[9] Wolf, H. J., Weber u. Kröger, Med. Welt 1937, II, Nr. 34.

[10] v. Boros, Erg. Inn. Med. 42, 674, 1932.

[11] Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes, Berlin 1902.

[12] Seyderhelm, Erg. Inn. Med. 21, 361 f., 1922.

[13] van der Reis, Z. exper. Med. 35, 296, 1923.

[14] Morawitz, Dtsch. Arch. Klin. Med. 159, 85, 1928.

[15] Schaumann u. Saltzmann in Schittenhelm, Handbuch der Krankheiten des Blutes, 2. Bd., S. 139, Berlin 1925.

[16] Reiche, Dt. Arch. Klin. Med. 152, 1, 1926.

[17] Schur, Med. Klin. 1934, I, 504.

[18] Morawitz und Denecke in Handbuch d. Inn. Med., 4. Bd., 1. Teil, Berlin 1926, S. 100 f.

[19] Hunter, s. b. O. Nägeli.

[20] Meyer, A., Klin. Wschr. 1937, II, 1593.

[21] Sehr, Inaug.Diss. Göttingen, erscheint demnächst.

Tabelle 1.

Prot. Nr.	Dauer der Typhusinjektion	Magenbefund	Grad der Anämie
93	42	Kongo Ø Lab Pepsin Ø	sehr stark
101	46	Kongo Ø Lab Pepsin Ø	stark
1	21	Kongo Ø Lab Ø Pepsin (+)	stark
34	19	Kongo Ø Lab Ø Pepsin (+)	stark
91	18	Kongo Ø Lab Pepsin +	mittel
74	11	Kongo Ø Lab Ø Pepsin +	sehr stark
13	11	Kongo Ø Lab Ø Pepsin +	sehr stark
22	8	Kongo Ø Lab Pepsin +	leicht
4	28	Kongo (+)	stark
14	23	Kongo (+)	stark
11	21	Kongo +	stark
92	17	Kongo +	mittel
15	15	Kongo +	leicht
17	14	Kongo +	mittel
94	11	Kongo +	mittel
48	5	Kongo +	sehr stark
89	7	Kongo +	mäßig

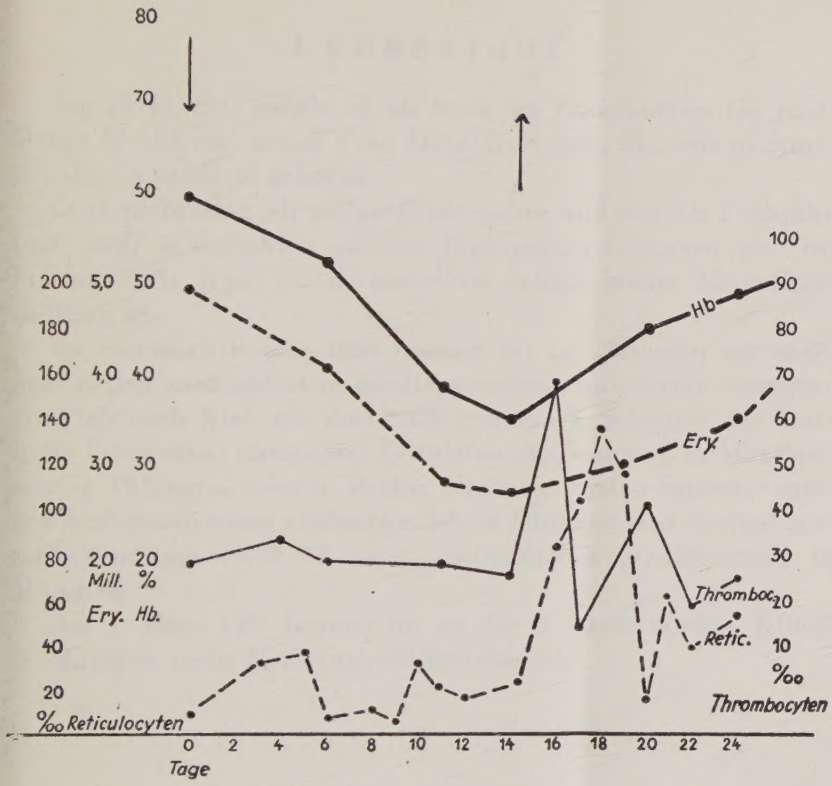
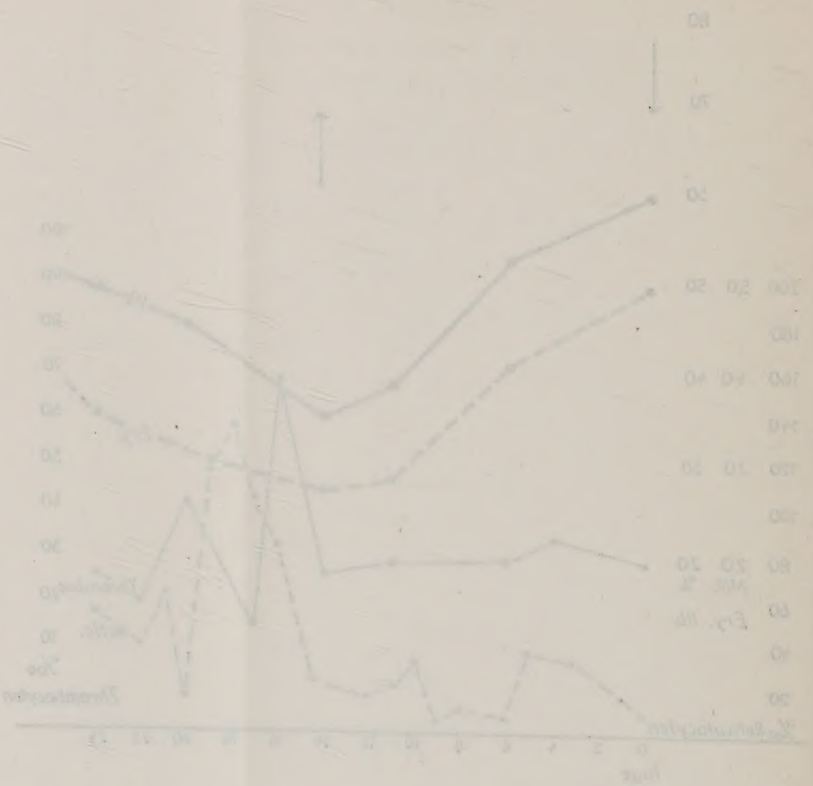


Abb. 1. Kanin. Prot. Nr. 84., 2,5 kg, 5 ccm Toxin tgl. subkutan. Bei ↓ Beginn der Injektionen bei ↑ Schluß der Injektionen.



Lebenslauf.

Am 23. 12. 1912 wurde ich als Sohn des Frauenarztes Dr. med. Oskar Wolf und seiner Frau Meta Wolf, geb. Frerichs in Stuttgart-Bad Cannstatt geboren.

Dort verbrachte ich meine Kinderjahre und trat im Frühjahr 1921 nach 3 Vorjahren in das Gymnasium Cannstatt ein. Im Februar 1931 legte ich in derselben Schule meine Maturitätsprüfung ab.

Im Sommerhalbjahr 1936 begann ich in Tübingen mit meinem ersten medizinischen Studiensemester. Im vierten Semester ging ich nach Kiel, um dort nach meinem 5. Semester das ärztliche Vorexamen abzulegen. Es folgten ein Semester in München, eins in Tübingen, zwei in Berlin. Die zwei letzten Semester meines Medizinstudiums verbrachte ich in München und bestand anschließend am 18. 2. 37 mein medizinisches Staatsexamen in München.

Am 1. März 1937 begann ich an der 2. medizinischen Klinik in München mein Medizinalpraktikantenjahr.